

(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

(11) N° de publication : **2.201.888**
(A n'utiliser que pour
le classement et les
commandes de reproduction).

(21) N° d'enregistrement national **73.17709**
(A utiliser pour les paiements d'annuités,
les demandes de copies officielles et toutes
autres correspondances avec l'I.N.P.I.)

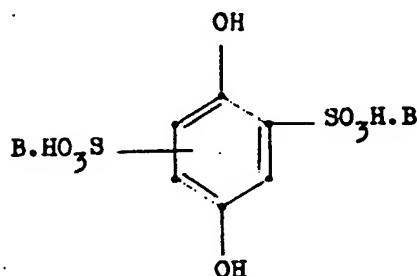
DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

1^{re} PUBLICATION

- (22) Date de dépôt 16 mai 1973, à 15 h 14 mn.
(41) Date de la mise à la disposition du
public de la demande..... B.O.P.I. — «Listes» n. 18 du 3-5-1974.
- (51) Classification internationale (Int. Cl.) A 61 k 27/00//C 07 c 143/46.
- (71) Déposant : Société dite : LABORATORIOS DEL DR. ESTEVE, S.A., résidant en Espagne.
- (73) Titulaire : *Idem* (71)
- (74) Mandataire : Simonnot, Rinuy, Santarelli.
- (54) Procédé de préparation de nouveaux dérivés d'acide p-dihydroxybenzènesulfonique.
- (72) Invention de :
- (33) (32) (31) . Priorité conventionnelle : *Demandes de brevets déposées en Suisse le 17 mai 1972, n. 7.326/72 et le 26 janvier 1973, n. 1.154/73 au nom de la demanderesse.*

La présente invention concerne de nouveaux sels d'acide p-dihydroxybenzènedisulfonique et un procédé de préparation de ces sels.

Les composés de l'invention répondent à la formule générale:



dans laquelle B désigne un composé basique azoté comme l'ammoniac, les amines alcoyloxyliques, alcanoliques, aryliques, alcoylaryliques, les cyclamines et en général tous les composés basiques azotés qui puissent former des sels avec l'acide p-dihydroxybenzènedisulfonique, ou un métal alcalin, notamment le lithium, ou l'équivalent d'un métal alcalino-terreux, notamment du calcium.

Les composés de l'invention sont intéressants comme hémostatiques et comme protecteurs de la fragilité capillaire.

On détermine l'activité in vivo, pour l'action hémostatique au moyen de la méthode de ROSKAM modifiée par LAPORTE dans l'oreille du lapin, et l'action protectrice sur les capillaires par la méthode de BEACH et STEINETZ. L'index thérapeutique (rapport entre la DL₅₀ et le TE₅₀) est très favorable étant donné leur grande activité et leur faible toxicité.

Le procédé de préparation selon l'invention est caractérisé en ce que l'on neutralise un acide p-dihydroxybenzènedisulfonique avec la base du cation de formule B ou en ce que l'on effectue une double décomposition entre un sel de cation métallique de l'acide p-dihydroxybenzènedisulfonique et un sel du cation B et d'un autre acide. Il est préférable que l'acide p-dihydroxybenzènedisulfonique de départ soit exempt d'impuretés comme de petites quantités d'éléments métalliques. Pour obtenir cette condition, nous avons étudié une nouvelle méthode d'obtention, qui fait partie de l'invention, à partir de sels de l'acide p-dihydro-

BAD ORIGINAL

- xybenzèmonosulfonique. Pour ce faire il est nécessaire de procéder préalablement à la déshydratation du sel cité en le chauffant avec une association de liquides qui forment un azéotrope avec l'eau et en distillant la quantité de liquide nécessaire pour obtenir le mélange anhydre du sel et des solvants. Postérieurement on procède à la sulfonation en traitant le mélange avec l'acide sulfonant, de sorte que le sulfate du sel formé, par exemple, sulfate de potassium ou sulfate de calcium, puisse être séparé du mélange une fois la réaction finie.
- 10 A partir de la solution aqueuse, alcoolique ou dans n'importe quel autre solvant de l'acide p-dihydroxybenzènedisulfonique ainsi formé et séparé du sel insoluble, on peut obtenir les sels de l'acide cité soit par neutralisation soit par double décomposition à partir du sel approprié, quel qu'il soit. La préparation des composés de l'invention est illustrée par les exemples suivants:

Exemple 1

p-dihydroxybenzènedisulfonate de bis(méthylamine)

- a) Obtention de l'acide p-dihydroxybenzènedisulfonique:
- 20 On mélange 190 g d'acide p-dihydroxybenzèmonosulfonique, 100 ml de dioxane et 100 ml de perchloréthylène, dans un ballon pourvu d'un réfrigérant à reflux. On chauffe le ballon avec un bain d'huile jusqu'à atteindre la température de reflux (dans le bain d'huile 140°). On laisse une demi-heure à reflux et ensuite, on
- 25 laisse refroidir un peu pour mettre le réfrigérant en position de distillation. Dans le ballon il se forme deux couches: une couche inférieure incolore et une couche supérieure colorée, où l'acide est dissous. On chauffe à nouveau le ballon et on distille 100 ml du mélange des solvants. Dans le mélange recueilli il se forme
- 30 deux couches, la supérieure, peu abondante est aqueuse. On ajoute au ballon pourvu d'un réfrigérant à reflux, 98 g d'acide sulfurique contenant 20 % de SO₃ et on chauffe à nouveau, à une température plus faible, de façon que le reflux soit peu perceptible (température du bain 130°), pendant quatre heures. Les liquides qui ac-
- 35 compagnent l'acide sont éliminés par distillation à pression réduite, le résidu est dissous dans un peu d'eau, on ajoute 2 g de

BAD ORIGINAL

charbon actif et on filtre. La solution aqueuse peut être utilisée directement pour obtenir les sels respectifs.

b) Obtention du sel de méthylamine: Par addition d'une solution de méthylamine à la solution aqueuse de l'acide préparé comme nous l'avons indiqué, on obtient le sel de méthylamine en solution. Cette solution est traitée avec du charbon actif, filtrée et concentrée sous vide, de façon à obtenir un résidu cristallin de p-dihydroxybenzènedisulfonate de bis (méthylamine) qui, par recristallisation dans l'eau, fournit 167 g de produit pur, de point de fusion 238°C.

Exemple 2

p-dihydroxybenzènedisulfonate de bis (éthanolamine)

La neutralisation de l'acide résultant de l'opération antérieure avec 122 g d'éthanolamine, suivie de filtration et de recristallisation fournit 211 g de p-dihydroxybenzènedisulfonate de bis (éthanolamine), du point de fusion 182°C.

Exemple 3

p-dihydroxybenzènedisulfonate de bis (phénylamine)

a) Obtention du p-dihydroxybenzènedisulfonate de potassium: La neutralisation de l'acide p-dihydroxybenzènedisulfonique, obtenu comme nous l'avons indiqué dans l'exemple 1, avec une solution aqueuse d'hydroxyde de potassium, donne le sel de potassium de l'acide cité. Ce sel cristallise et peut être purifié facilement en un produit très pur: $C_6H_4O_8K_2S_2$ P.M. = 346, sans eau de cristallisation, qui se décompose à partir de 270°C.

b) Obtention du sel de phénylamine: On dissout 346 g de sel de potassium, préparé comme il est décrit ci-dessus, dans de l'eau chaude. Comme la solubilité de ce sel n'est pas élevée, il faut utiliser un litre d'eau distillée que l'on maintient à une température de 80-90°C. D'autre part afin d'obtenir le bitartrate correspondant, on neutralise une solution de 300 g d'acide tartrique anhydre avec la quantité nécessaire d'aniline soit 186 g de produit récemment distillé. On verse cette dernière solution sur la solution chaude du sel de potassium, en maintenant le chauffage et l'agitation pendant quinze minutes. On laisse refroidir spon-

tanément et on laisse en repos une nuit au réfrigérateur. Le lendemain on élimine par filtration le précipité de bitartrate de potassium et on concentre la solution jusqu'au moment où elle commence à cristalliser. Après avoir essoré la partie solide, on recristallise le produit jusqu'à pureté, point de fusion supérieur à 300°C avec décomposition.

Exemple 4

p-dihydroxybenzènedisulfonate de bis (pipérazine)

a) Préparation de la solution du sel de potassium: On dissout, comme dans l'exemple précédent, 346 g du sel de potassium de l'acide p-dihydroxybenzènedisulfonique dans un litre d'eau distillée et on maintient la solution chaude pour éviter la cristallisation.

b) Préparation du perchlorate de pipérazine: A une solution aqueuse d'acide perchlorique, qui contient 200 g de cet acide dans 500 ml d'eau (solution à 40 %), on ajoute la quantité nécessaire de solution aqueuse d'hexahydrate de pipérazine pour obtenir la neutralisation. La quantité d'hexahydrate de pipérazine nécessaire est de 388,46 g ($C_4H_{10}N_2 \cdot 6H_2O$) dissous dans 500 ml d'eau. Il est préférable de contrôler le pH de la solution de neutralisation jusqu'à un pH voisin de 6. On mélange la solution de perchlorate de pipérazine avec la solution chaude du sel de potassium de l'acide p-dihydroxybenzènedisulfonique et on agite jusqu'à formation d'un précipité abondant de perchlorate de potassium qui augmente ensuite lorsqu'on laisse refroidir la solution pendant plusieurs heures. Une fois le perchlorate de potassium éliminé par filtration, on concentre la solution de p-dihydroxybenzènedisulfonate de pipérazine dans un évaporateur rotatif à 60°C sous vide, jusqu'à début de formation de cristaux et on laisse en repos dans le réfrigérateur. On filtre et on recristallise le produit dans de l'eau pour obtenir 388 g de p-dihydroxybenzènedisulfonate de bis(pipérazine), de point de fusion 270°C.

Exemple 5

p-dihydroxybenzènedisulfonate de lithium

35

a) Obtention de l'acide p-dihydroxybenzènedisulfonique:

On mélange 190 g d'acide p-dihydroxybenzènesulfonique, 100 ml de dioxanne et 100 ml de perchloréthylène dans un ballon pourvu d'un réfrigérant à reflux. On chauffe le ballon avec un bain d'huile jusqu'à atteindre la température de reflux (dans le bain d'huile 140°). On laisse une demi-heure à reflux et ensuite on laisse refroidir un peu pour mettre le réfrigérant en position de distillation. Dans le ballon, il se forme deux couches: une couche inférieure incolore et une couche supérieure colorée, où l'acide est dissous. On chauffe à nouveau le ballon et on distille 100 ml du mélange des solvants. Dans le mélange recueilli il se forme deux couches, la supérieure, peu abondante, est aqueuse. On ajoute au ballon pourvu d'un réfrigérant à reflux 98 g d'acide sulfurique contenant 20 % de SO₃ et on chauffe à nouveau, à une température plus faible, de façon que le reflux soit peu perceptible (température du bain 130°), pendant 4 heures. Les liquides qui accompagnent l'acide sont éliminés par distillation à pression réduite, le résidu est dissous dans un peu d'eau, on ajoute 2 g de charbon actif et on filtre. On concentre la solution, on refroidit et on précipite par addition de cinq volumes d'acétone. On filtre le précipité et on obtient 189 g d'acide p-dihydroxybenzènesulfonique de point de fusion 166-169°.

b) Obtention du sel de lithium: On dissout dans deux litres d'eau distillée, bouillie et exempte d'oxygène, 270 g d'acide obtenus selon a) et on neutralise soigneusement la solution avec 65 g de carbonate de lithium pur en maintenant le pH entre 6 et 6,5. Après avoir filtré la solution, on la concentre avec les précautions décrites dans le paragraphe a) et on la verse dans un cristallisateur dès l'apparition des premiers cristaux. Après refroidissement et séparation des eaux-mères, on obtient 300 g de produit que l'on recristallise dans l'eau. On obtient 270 g de p-dihydroxybenzènesulfonate de lithium de point de fusion supérieur à 260° avec décomposition. Le spectre infrarouge enregistré en pastille de KBr donne des maximums aux fréquences suivantes: 3480, 3360, 3210, 1690, 1425, 1260, 1205, 1165, 1110, 1035, 885, 825 et 670 cm⁻¹.

Exemple 6p-dihydroxybenzènesedisulfonate de calcium

a) Obtention de l'acide p-dihydroxybenzènesedisulfonique:

On dissout dans 500 ml d'eau distillée exempte d'air, 41,6 g de
5 p-dihydroxybenzènesedisulfonate de diéthylamine (obtenu de manière
connue, mais en particulier selon l'exemple 1 de la demande de
brevet suisse No. 7326/72). La solution ainsi obtenue est passée
à travers une colonne de résine échangeuse de cations (Amerlite
IRC-50) qui contient 60 g de résine préparée sous forme acide et
10 lavée. On recueille les liquides dans un ballon à l'abri de l'air
(atmosphère d'azote) et on lave la résine jusqu'à ce que l'éluant
ne donne plus la réaction des phénols avec la solution de chlorure
ferrique, puis on réunit les eaux de lavage avec la solution prin-
cipale. Les liquides réunis sont concentrés dans un évaporateur
15 rotatif sous vide jusqu'à ce que la solution devienne trouble, soit
lorsque le volume total est d'environ 80 ml. Une fois la solution
froide et avant que le produit ne cristallise, on ajoute 200 ml
d'acétone pure; il se forme une masse cristalline que l'on re-
cueille dans un Büchner sous un léger vide. Par recristallisation
20 dans l'eau, on obtient 27 g d'un acide très pur, de point de fu-
sion 166-169°.

b) Obtention du sel de calcium: On dissout dans deux
litres d'eau distillée, bouillie et exempte d'oxygène, 270 g
d'acide obtenu selon la partie a) et on neutralise soigneusement
25 la solution avec 100 g de carbonate de calcium pur en maintenant
le pH entre 6 et 6,5. On filtre, on concentre la solution sous vide
et on laisse refroidir. On obtient un résidu cristallin de p-di-
hydroxybenzènesedisulfonate de calcium que l'on filtre et que l'on
lave successivement avec de l'eau distillée, de l'alcool et finale-
30 ment avec de l'éther diéthylique, obtenant ainsi 157 g de produit
pur de point de fusion supérieur à 300° avec décomposition. Le
spectre infrarouge enregistré en pastille de KBr, donne des maxi-
mums aux fréquences suivantes: 3500, 1625, 1420, 1340, 1220, 1175,
1110, 1025, 885 et 810 cm^{-1} .

Autres produits obtenus par ce procédé:

	p-dihydroxybenzènedisulfonate de bis (ammonium)	P.F. 300°C
	p-dihydroxybenzènedisulfonate de bis (diméthylamine)	P.F. 199°C
5	p-dihydroxybenzènedisulfonate de bis (diéthylamine)	P.F. 198-220°C
	p-dihydroxybenzènedisulfonate de bis (triméthylamine)	P.F. 260°C
10	p-dihydroxybenzènedisulfonate de bis (pyrrolidine)	P.F. 272°C

Les composés de l'invention sont intéressants comme hémostatiques, comme protecteurs de la perméabilité capillaire et comme antilipémiants.

Les propriétés pharmacodynamiques des produits objet de ce brevet sont typifiées par celles du p-dihydroxybenzènedisulfonate de bis diéthylamine.

1) Toxicité aigue chez la souris et le rat

Souris albinos de 18 à 25 g.

Rats Sprague-Dawley de 100 à 150 g.

20 La DL₅₀ a été déterminée selon la méthode de Reed et Muench.

Tableau I

<u>Voie</u>	<u>Espèce</u>	<u>DL₅₀ (mg/kg)</u>	<u>Limites fiducielles</u> (pour p = 0,95)
I.V.	Souris ♂	1.016	(831 - 1.525)
I.V.	Souris ♀	1.016	(831 - 1.525)
25 Orale	Souris ♂	6.192	(5.350 - 7.423)
Orale	Souris ♀	5.876	(5.286 - 6.532)
I.P.	Rat ♂	2.650	(2.307 - 3.041)
I.P.	Rat ♀	2.442	(2.127 - 2.804)
Orale	Rat ♂	5.857	(4.425 - 7.692)
30 Orale	Rat ♀	4.678	(3.978 - 5.493)

2) Action sur le temps de saignement moyen

Le p-dihydroxybenzènedisulfonate de bis diéthylamine

BAD ORIGINAL

produit une diminution du T.S.M. chez le lapin déterminée par la technique de ROSKAM modifiée par LAPORTE (Chemothérapie, 3, 62, 1961). Les résultats obtenus une heure après l'administration du produit sont groupés dans le tableau II.

5

Tableau II

	<u>Dose</u> micromoles/kg	<u>Effet</u> Diminution pourcentuelle du T.S.M.
10	0,625	8,5 %
	1,25	19,5 %
	2,5	32,0 %
	5,0	43,0 %
	7,05	51,0 %
	10,0	50,0 %

3) Rapport activité - temps

15

L'effet du p-dihydroxybenzènedisulfonate de bis diéthylamine à la dose de 5 micromoles/kg est de longue durée comme l'on peut apprécier d'après les résultats groupés dans le tableau III.

Tableau III

20 heures après	<u>Temps</u> l'administration i.v.	<u>Effet</u> Diminution % du T.S.M.
	1	43,0 %
	2	40,8 %
	4	42,0 %
	8	33,5 %
	16	32,0 %
25	24	21,0 %

4) Action protectrice sur les capillaires

On a déterminé l'action du p-dihydroxybenzènedisulfonate de bis diéthylamine sur la perméabilité capillaire chez la souris par la méthode de BEACH-STEINITZ modifiée (J. Pharmacol. Exp. Ther., 131 (1), 400, 1961). Le produit, administré par voie i.p., produit une diminution de la perméabilité capillaire qui se manifeste à partir de doses de 8 micromoles/kg et atteint son effet maximum à

BAD ORIGINAL

la dose de 200 micromoles/kg. Des doses intermédiaires produisent des effets proportionnels au logarithme de la dose.

5) Action hypolipémiante chez le rat

Le p-dihydroxybenzènedisulfonate de bis diéthylamine inhibe significativement l'augmentation des taux plasmatiques de cholestérol, de triglycérides et de lipides totaux chez des rats Sprague-Dawley traités avec du Triton WR-1339 (Friedmann M. et Byers S.C., J. Exptl. Med., 97, 117, 1953). Les résultats obtenus sont groupés dans le tableau IV.

10

Tableau IV

	TRITON	TRITON + P-DIHYDROXY-BENZÈNEDISULFONATE DE BIS DIÉTHYLAMINE
CHOLESTEROL TOTAL mg % plasma	238,4 ± 6,5	223,0 ± 15,1
15 Δ % par rapport à Triton		- 6 %
P		0,15 < P < 0,20
CHOLESTEROL LIBRE mg % plasma	60,5 ± 2,5	54,4 ± 3,9
Δ % par rapport à Triton		- 10 %
P		0,05 < P < 0,10
20 TRIGLYCERIDES mg % plasma	773,5 ± 59,1	589,5 ± 57,9
Δ % par rapport à Triton		- 24 %
P		0,0125 < P < 0,025
LIPIDES TOTAUX mg % plasma	2466,9 ± 141,2	2001,9 ± 193,7
Δ % par rapport à Triton		- 19 %
25 P		0,025 < P < 0,05

La dose humaine proposée est de 1 à 2 grammes par jour sous forme de comprimés, de gélules ou de suppositoires et de 250 à 1000 milligrammes par jour sous forme d'ampoules.

BAD ORIGINAL

Exemple de formule par comprimé (dose de 500 mg)

	p-dihydroxybenzènedisulfonate de bis diéthylamine.....	0,500 g
	Amidon de riz.....	0,100 g
	Lactose.....	0,100 g
5	Polyvinylpyrrolidone.....	0,020 g
	Stéarate de magnésium.....	<u>0,003 g</u>
	poids comprimé	0,723 g

Exemple de formule par gélule (dose de 250 mg)

	p-dihydroxybenzènedisulfonate de bis diéthylamine.....	0,250 g
10	Lactose.....	0,050 g
	Aérosil.....	0,001 g
	Stéarate de magnésium.....	<u>0,002 g</u>
	poids gélule	0,303 g

Exemple de formule par suppositoire (dose de 500 mg)

15	p-dihydroxybenzènedisulfonate de bis diéthylamine.....	0,500 g
	Acide citrique.....	0,0036 g
	Métabisulfite de sodium.....	0,0002 g
	Monolène.....	<u>1,650 g</u>
	poids suppositoire	2,15 g

20 Exemple de formule par ampoule injectable (dose de 250 mg)

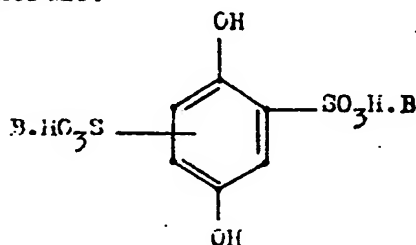
	p-dihydroxybenzènedisulfonate de bis diéthylamine.....	0,250 g
	Métabisulfite de sodium.....	0,002 g
	Eau bidestillée.....	2 ml

25 Pour les autres produits de la série les doses sont comprises dans les valeurs indiquées ci-dessus.

BAD ORIGINAL

REVENDICATIONS

1. Sel d'acides p-dihydroxybenzènedisulfonique répondant à la formule générale:



5 où B est un composé basique azoté ou un métal alcalin ou l'équivalent d'un métal alcalino-terreux.

2. Sel selon la revendication 1, caractérisé en ce que le composé basique azoté B est choisi parmi l'ammoniac, les alcoylamines, les alcanolamines, les alcoylarylamines et les cyclamines.

3. p-dihydroxybenzènedisulfonate de lithium.

4. p-dihydroxybenzènedisulfonate de calcium.

5. Procédé de préparation des sels selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on neutralise un acide p-dihydroxybenzènedisulfonique avec la base du cation B ou avec un sel du cation B et d'un ^{acide} faible ou en ce que l'on effectue une double décomposition entre un sel de l'acide p-dihydroxybenzènedisulfonique et d'un autre cation et un sel du cation B et d'un autre acide.

6. Procédé selon la revendication 5, caractérisé en ce que la base azotée de formule B est choisie parmi l'ammoniac, les alcoylamines, les alcanolamines, les arylamines, les alcoylarylamines et les cyclamines.

7. Procédé selon la revendication 5, caractérisé en ce que le cation B est celui d'un métal alcalin, notamment du lithium, ou d'un métal alcalino-terreux, notamment du calcium.

8. Procédé de préparation d'un acide p-dihydroxybenzènedisulfonique, caractérisé en ce que l'on sulfone l'acide p-dihydroxybenzènenonosulfonique.

9. Médicament contenant une quantité pharmaceutiquement active d'un composé selon l'une des revendications 1 à 4.

BAD ORIGINAL

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☒ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.